

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 107

Travail de l'Institut Bactériologique de Lyon

Phénomène de Shwartzman

(Allergie hémorragique)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Mars 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Humbert H. DECOUR

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Né le 21 Juillet 1909, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PHÉNOMÈNE DE SHWARTZMAN
(Allergie hémorragique)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1933-1934 N° 107

Travail de l'Institut Bactériologique de Lyon

Phénomène de Shwartzman

(Allergie hémorragique)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Mars 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Humbert H. DECOUR

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiatrie

Né le 21 Juillet 1909, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET, DOYON.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	COLLET.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	GAYET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie biologique et médicale.....	COURMONT.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie externe	POLICARD.
Pathologie interne	HERMANN.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	LERICHE.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	Etienne MARTIN.
Pharmacie et Pharmacologie.....	ROCHAIX.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.....	MM. CONDAMIN.
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOUT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	RAVAULT
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	MALMEJAC

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROCHAIX, président; FROMENT, assesseur,
MAZEL et SÉDALLIAN



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Je leur dois tant que je ne puis leur
dédier ce travail ; il leur appartient
depuis toujours.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHAIX

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine

Sous-Directeur de l'Institut Bactériologique

Directeur de l'Institut d'Hygiène de la Faculté

Membre du Conseil supérieur d'Hygiène de France

Nous sommes fier d'avoir été son élève. Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à nos recherches et accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT

Professeur de Pathologie interne

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu le bonheur, pendant un semestre d'externat, de suivre son enseignement hospitalier si clair et si attrayant. Que ce maître, qui attache son nom à tant de problèmes de la neurologie et qui nous a montré quel devait être l'idéalisme du médecin, soit persuadé de notre respectueuse affection et qu'il nous permette de l'assurer de notre profond dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAZEL

Nous sommes particulièrement heureux de le voir siéger aujourd'hui à ce jury de thèse. L'accueil si bienveillant que nous avons toujours trouvé auprès de lui, la clarté ainsi que l'entrain de ses leçons font que nous avons suivi avec plaisir l'enseignement qu'il nous a donné. Nous lui témoignons ici notre grande reconnaissance qui restera toujours vive.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEDAILLAN

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Institut Bactériologique

Qui nous a accueilli avec sollicitude dans ses laboratoires et qui a bien voulu, en nous inspirant ce travail et en nous guidant de ses conseils précieux nous témoigner un intérêt dont nous sommes particulièrement touché. Qu'il veuille bien agréer nos remerciements ainsi que l'assurance de notre attachement.

A MES MAÎTRES À LA FACULTÉ

MONSIEUR LE DOYEN LEPINE

Professeur de clinique neuro-psychiatrique

MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE-MARTIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOUR

MONSIEUR LE DOCTEUR CHRISTY

Médecin des Asiles

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GOYET

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBIER

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR NOVE-JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL

MONSIEUR LE DOCTEUR ALAMARTINE

MONSIEUR LE DOCTEUR MOLIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COTTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT

MONSIEUR LE DOCTEUR GARDERE

Nous remercions bien vivement le Docteur NAUSSAC, assistant délégué d'Hygiène à la Faculté, assistant à l'Institut Bactériologique, de l'aide qu'il nous a apportée et de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

PHÉNOMÈNE DE SHWARTZMAN

(Allergie hémorragique)

Introduction

En 1928, G. SHWARTZMAN a décrit un phénomène observé d'abord chez le lapin, et qui consiste en ceci :

Une culture microbienne filtrée est inoculée dans le derme cutané d'un lapin, à la dose de un ou de quelques dixièmes de centimètre cube. C'est l'injection préparante, premier temps de la réaction.

Dans un délai de vingt à vingt-quatre heures, on introduit, par voie veineuse, dans la circulation générale, 1 à 2 centimètres cubes de filtrat microbien : injection déchaînante, deuxième temps de la réaction. Ces deux temps, bien distincts, doivent nécessairement être séparés par un intervalle libre de plus de dix heures et de moins de quarante-huit heures. La première injection doit être intradermique, la seconde intraveineuse.

Dans ces conditions, il se développe, dès la sixième heure qui suit l'injection déchaînante, au lieu de la piqure intradermique, une réaction hémorragique, caractéristique, qui peut aboutir à la formation d'une escarre sèche, aseptique.

Il s'agit d'un phénomène grossier, à l'occasion du-

quel on a exprimé la surprise de ne pas l'avoir constaté plus tôt.

Le nom de « Phénomène de Shwartzman » doit lui être attribué. Cette dénomination a l'avantage de ne point préjuger de son mécanisme, comme le fait le nom d'allergie hémorragique ou d'hétéro-allergie hémorragique par lequel il a été aussi désigné. Malgré sa simplicité, ce phénomène mérite de retenir l'attention, car il pose des questions concernant l'anaphylaxie microbienne, l'allergie microbienne, l'existence dans les cultures microbiennes de produits d'une toxicité spéciale.

Dans le travail qui va suivre, nous envisagerons toutes les précédentes questions, après avoir cependant exposé les différentes conditions qui sont nécessaires à son apparition.

Nous avons, sous l'inspiration du Professeur agrégé SÉDAILLAN, et en collaboration avec lui, essayé de nous faire une opinion sur ce phénomène et nous avons pour cela poursuivi une double étude :

L'une est celle de certains résultats d'expériences personnelles, réalisées avec le concours du Docteur NAUSSAC.

L'autre est celle des expériences faites par d'autres auteurs, et dans cet ordre d'idée, notre travail peut être considéré comme une revue générale.

Bien que les conclusions auxquelles nous sommes arrivé soient nécessairement provisoires, cette revue générale n'est pas inutile. A défaut de données inédites, notre travail permettra de juger, pensons-nous, l'état actuel de la question.

Il serait bon, sans doute, d'apporter une longue série d'expériences, mais nous pensons que l'analyse rigoureuse de ce qui a été fait jusque-là, accompagnée d'expériences simples, mais précises, peut servir d'introduction à des recherches expérimentales plus approfondies.

Le phénomène de Shwartzman étant de connaissance récente, sa connaissance date, nous l'avons dit plus haut, de 1928, nous nous dispenserons d'un historique précis. Les auteurs qui s'en sont occupés ont publié leurs travaux dans différentes sociétés savantes étrangères, dont on trouvera la liste au chapitre « Bibliographie ». Mais pour rendre plus clair l'exposé de la question, il nous a paru inutile de rapporter les expériences dans l'ordre chronologique ; nous avons préféré les classer de telle manière que la signification de chacune ne soit pas sensiblement altérée. En conséquence, nous avons présenté notre travail de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous avons donné la description du phénomène.

Dans un deuxième chapitre, nous avons envisagé ses conditions d'apparition.

Dans un troisième chapitre, nous avons étudié les variations du phénomène.

Dans un quatrième chapitre, nous avons discuté les analogies et dissemblances entre le phénomène de Shwartzmann et les autres phénomènes biologiques connus.

Dans un cinquième et dernier chapitre, nous avons présenté les applications pratiques éventuelles.

CHAPITRE PREMIER

Description du phénomène

Le phénomène de Shwartzman se déclenche quand, après une première injection intradermique d'un filtrat microbien (*injection préparante*), on lance dans la circulation générale une nouvelle quantité du même filtrat microbien de 20 à 24 heures plus tard (*injection déchaînante*).

Ce phénomène se présente en expérience sous deux aspects différents qui répondent de toute évidence au même trouble local, se voient dans les mêmes circonstances, ont la même signification et ne sont en somme que deux degrés différents d'une même réaction. Nous décrirons ces réactions d'après ce que nous avons observé. Ces observations concordent avec les descriptions de Shwartzman. Elles sont de trois ordres :

Le phénomène hémorragique simple, — le phénomène nécrotique, — le phénomène mortel.

1° LE PHÉNOMÈNE HÉMORRAGIQUE SIMPLE. — Ce phénomène est le plus fréquent. Il est constitué par l'apparition à la 6^e heure (c'est-à-dire six heures après l'injection déchaînante), d'une tache purpurique. Cette tache de petite taille d'abord, s'étend rapidement en

quelques heures à la surface cutanée qu'elle intéressera. Elle est rouge vineuse, lie de vin, pourpre parfois. Ses limites sont arrondies, mais sa forme irrégulière. Parfois elle présente un ou plusieurs prolongements qui paraissent correspondre à des fusées dans le derme de l'injection préparante. Cette tache prend peu à peu une teinte uniformément purpurine au centre, et franchement rouge sur les bords. Elle s'accompagne d'une infiltration en épaisseur qui la rend légèrement surélevée par rapport aux téguments voisins, et lui donne au palper la consistance d'une plaque de carton.

Cette tache purpurique dure 4 ou 5 jours, sa teinte pâlit peu à peu et on assiste progressivement à sa disparition, sans qu'aucune altération ait jamais été constatée. A sa place, les téguments récupèrent peu à peu leur consistance et leur aspect antérieur.

2° LE PHÉNOMÈNE NÉCROTIQUE. — Plus rare, il paraît être l'équivalent majeur du précédent. L'aspect grossier est le même en ce sens que la teinte purpurique et la consistance cartonnée se retrouvent, mais dès le lendemain de la réaction, on voit une plage noire, terne, qui tranche sur la rougeur ambiante. Les jours suivants, il est de toute évidence que c'est une escarre centrale dont l'évolution se fait vers la dessiccation. On voit apparaître alors un sillon d'élimination, l'escarre se soulève sur les plans profonds, ulcérés et recouverts d'exsudat jaunâtre, et un jour l'escarre tombe.

A partir de ce moment, l'ulcération se répare, très

lentement. Au 15^e jour, la cicatrisation est, sinon parfaite, du moins très avancée. Une cicatrice étoilée et chéloïdienne, en général, marque la place du phénomène.

3° LE PHÉNOMÈNE MORTEL. — Cette éventualité est rare. Lorsqu'elle se présente, on saisit assez mal les modifications intimes de l'organisme qui entraînent la mort de l'animal au cours de la réaction. S'agit-il de phénomènes liés à la simple toxicité de l'injection déchaînant ? Le fait est parfois très discutable. S'agit-il, comme le veulent certains, de modifications anaphylactiques ? Nous reparlerons de ces hypothèses plus loin et nous nous bornerons pour le moment à décrire le fait observé : le lendemain ou le surlendemain du jour où la réaction est apparue, l'animal est trouvé mort. L'autopsie des viscères est négative, et la seule chose que l'on constate est une réaction locale hémorragique simple ou purpurique, mais très étendue.

Anomalie. — Signalons enfin, et ceci est un détail de technique qui nous paraît avoir son importance, que le lieu de la réaction n'est pas indifférent : les téguments de l'abdomen donnent les plus belles réactions; les téguments de l'oreille chez le lapin sont favorables aussi. Ces nuances mises à part, il convient d'insister sur ce fait que, chez l'animal favorable à l'expérience, n'importe quel point de son tégument se prête à la réaction, avec plus ou moins d'intensité suivant les points.

Certains auteurs ont décrit des phénomènes de

Shwartzmann viscéraux. Nous ne les avons jamais réalisés pour des raisons matérielles. Mais Shwartzman, ainsi que Gratia et Linz en donnent une description complète. Ils l'ont obtenu dans le rein, le poumon, le testicule et aussi dans le liposarcome du cobaye. Par contre, Appelmans et Vassiliades ne purent le déterminer au niveau de l'estomac, non plus que Gratia et Linz dans le cerveau et la moelle épinière. Ces derniers n'utilisèrent, il est vrai, que la neurovaccine et la rage.

Mais toujours, quand elle est positive, la réaction garde les caractères que nous avons rapportés plus haut, à savoir : le caractère hémorragique des lésions, leur caractère nécrotique (éventuel), la rapidité de leur apparition (6 heures), l'absence de leur diffusion hors des points qui ont été imprégnés par l'injection préparante.

Ces caractères limitent le phénomène de Shwartzman : nous pensons que l'on ne doit pas considérer comme positive les réactions où un simple œdème avec légère rougeur marque la trace de l'injection préparante. Il peut arriver, en effet, d'obtenir de semblables réactions correspondant si l'on veut à un équivalent d'une réaction tuberculinique ou d'une réaction de Schick positive. Ces faux phénomènes de Shwartzman apparaissent quelquefois tardivement, après l'injection déchaînante. Mais ce n'est pas cette injection qui les détermine, car si on avait attendu 48 heures ou 3 jours, on les aurait vus apparaître spontanément.

CHAPITRE II

Conditions d'apparition du phénomène de Shwartzman

Ces conditions peuvent se classer ainsi :

Certaines tiennent à l'espèce ou à la race de l'animal réceptif ;

Certaines tiennent à la technique générale des injections ;

Certaines tiennent à la substance injectée.

Nous les examinerons successivement.

I. — Conditions tenant à l'espèce animale

Shwartzman a expérimenté exclusivement sur le lapin, qui semble d'ailleurs être l'animal de choix. Il obtient un pourcentage de réactions positives de 78 à 79 %. Tous les lapins ne sont donc pas aptes à donner, dans des conditions expérimentales identiques, le phénomène hémorragique et il existe une sensibilité individuelle indéniable.

D'autres auteurs : Gratia et Linz, Debonera, Tzortsa-

kis et Falchetti, P. Bordet ont utilisé avec succès le cobaye. Ils ont observé les mêmes variations individuelles de susceptibilité. Quant au rat blanc et à la souris, ils seraient, au dire de Gratia et Linz, absolument réfractaires.

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé le lapin et le cobaye. Nous avons obtenu des résultats positifs avec les deux espèces animales. Le cobaye est d'un maniement plus délicat et, dans l'ensemble, présenterait un pourcentage plus élevé de réactions négatives.

II. — Conditions tenant à la technique générale

Pour obtenir une réaction hémorragique, il importe de respecter certaines règles relatives :

- à l'injection préparante,
- à l'intervalle libre,
- à l'injection déchaînante.

1° INJECTION PRÉPARANTE. — L'injection préparante doit être intradermique. Toute injection sous-cutanée ne donne rien. Et, à ce propos, nous nous demandons s'il ne serait pas possible d'expliquer les nombreux échecs de la réaction chez le cobaye par ce fait que les téguments étant minces, l'injection intradermique est, par là même, difficile. Nous avons essayé de pallier à cet inconvénient en utilisant pour nos injections une aiguille très fine : les aiguilles des seringues mé-

talliques de type « Impérial » employées pour les anesthésies locales.

Nous avons vu plus haut qu'il était possible de déterminer des réactions hémorragiques au niveau de viscères comme le rein, le poumon, le testicule, mais on sort là du cadre courant de l'expérience, et il n'est pas possible de suivre l'évolution du phénomène. Toutes nos expériences ont porté sur la peau, et ce n'est qu'à partir de l'injection intradermique que nous avons obtenu le résultat recherché.

Nous avons vu précédemment que tous les points de la peau sont également sensibles, mais que celle de l'abdomen est particulièrement favorable. Notons encore que le nombre des injections préparantes n'intervient pas. Il est possible chez le même animal d'obtenir autant de réactions qu'on a fait d'injections intradermiques. Schwartzman a même rapporté le fait curieux suivant, et nous l'avons vérifié : lorsqu'on déclanche la réaction, on observe du purpura aux points des téguments qui ont été le siège non pas d'une injection de filtrats microbiens, mais d'un simple traumatisme superficiel (piqûre, coupure).

2° INTERVALLE LIBRE. — Il importe de laisser s'écouler entre les deux injections un certain temps. Ce temps a une durée variable. Pour Schwartzman, un intervalle de 24 heures assure une réaction typique. Il a noté des résultats positifs chez des lapins après une incubation de 8 heures : les résultats sont alors inconstants. Gratia et Linz obtiennent couramment une réaction positive après 8 heures.

L'injection déchaînante, poussée 48 heures après la préparation de la peau, donne, d'après Shwartzman, un gros pourcentage de résultats négatifs. Debonera, Tzortsakis et Falchetti auraient pu obtenir une réaction hémorragique après 5 jours d'incubation, en partant d'une souche de bacilles tuberculeux avirulents. Ces faits n'ont pas été contrôlés.

Nous nous en sommes tenus dans nos expériences à l'intervalle de 20 heures, considéré par tous les auteurs comme le délai optimum.

3° INJECTION DÉCHAINANTE. — Cette deuxième injection doit être intraveineuse. C'est une condition indispensable. Quel que soit le matériel utilisé pour déclencher la réaction, il doit obligatoirement être introduit dans la circulation générale. Les réinjections locales ne donnent rien.

Doses de filtrat microbien nécessaires à la production du phénomène de Shwartzman

Au cours de ses expériences, Shwartzman a utilisé d'une façon générale les doses suivantes :

0 cc. 3 à 0 cc. 5 pour l'injection préparante ;

0 cc. 2 à 0 cc. 5 par kilog d'animal pour l'injection déchaînante.

Gratia et Linz injectent 0 cc. 5 de filtrat pour la préparante et 1 cc. pour la déchaînante, sans s'occuper du poids de l'animal. Nous avons utilisé des doses de cet ordre dans nos expériences..

Mais Shwartzman a montré qu'il était possible d'obtenir une réaction hémorragique en utilisant soit des

dilutions de filtrat actif, soit des doses bien moindres. Les dilutions sont actives jusqu'au 1/64, aussi bien pour l'injection préparante que pour l'injection déchaînante. La dose minima susceptible de préparer la peau serait de l'ordre de 0 cc. 01. Pour l'injection déchaînante, 0,000009 cc. par kilog d'animal suffirait. Gratia et Linz donnent seulement 0 cc. 001 comme unité minima.

III. — Conditions tenant aux substances employées

Elles varient de l'injection intraveineuse à l'injection intradermique. Nous étudierons la nature générale des substances, puis séparément ce qui différencie le pouvoir préparant du pouvoir déchaînant.

1. — *Nature générale des substances*

Il s'agit, dans la majorité des cas, de filtrats microbiens obtenus à partir des cultures suivantes, classées par ordre de leur activité :

Le méningocoque, le colibacille, le bacille typhique, le bacille dysentérique, le bacille de Salmon, le bacille de Gaertner, le vibrion cholérique, le gonocoque, le streptocoque hémolytique, le bacillus pneumocentes, le bacillus Pertussis, le bacille de Bordet-Gengou. Les filtrats peuvent être obtenus aussi bien à partir des

cultures en bouillon que des émulsions de cultures solides.

Nos expériences personnelles ont été conduites avec les filtrats de bacilles de Gaertner, de Salmon, de colibacilles, de Schottmuller et avec la toxine méningococcique isolée par Sédailan et Naussac. Cette toxine est constituée par le filtrat de cultures de méningocoques âgées de quinze jours, et obtenues sur le milieu « Baga » dont ces auteurs ont défini la préparation.

Ces bases générales sur la nature des substances étant posées, il convient d'étudier les choses de plus près, car il y a des différences assez grandes entre injection préparante et injection déchaînante.

2. — *Conditions spéciales à l'injection préparante*

Cette injection doit obligatoirement être un produit d'origine microbienne. Nous avons donné, dans le paragraphe précédent, la liste des filtrats utilisés jusqu'à ce jour. Ajoutons que Gratia et Linz ont utilisé avec succès le bacille du charbon et la pulpe vaccinale en partant, non pas d'une injection intradermique, mais d'une infection cutanée. Avec ce dernier virus, ils ont, en effet, frictionné la peau épilée du cobaye, puis pratiqué une injection intraveineuse de colibacilles au 3^e jour, alors qu'il existait un érythème vaccinal. Dans ces conditions, le phénomène cutané de Shwartzman est apparu au niveau de l'infection vaccinale. Debonera, Tzortsakis et Falchetti, dans le même ordre d'idée, ont réussi avec le bacille de Preitz-Nocard.

Une seule exception pourtant, et qui n'a pas, à notre avis, suffisamment retenu l'attention : c'est le cas de la *ricine*, toxine végétale ; Gratia et Linz auraient obtenu avec cette substance injectée dans le derme, une réaction hémorragique typique en utilisant comme injection déchaînante un filtrat de colibacillies.

Ainsi, à l'exception de la *ricine*, l'*injection doit être une injection de filtrat microbien*. C'est là, pensons-nous, un des points fondamentaux de la question, jamais une injection de protéiques ou d'un colloïde quelconque, qui donnent par ailleurs les différentes réactions de l'anaphylaxie ne déclenchent le phénomène de Shwartzman. Celui-ci nécessite, pour l'injection préparante, la présence de produits d'origine microbienne. Ajoutons que, pour Shwartzman, le streptocoque viridens aurait le pouvoir déchaînant sans posséder le pouvoir préparant et que, pour Klein, la vaccine n'aurait pas le pouvoir déchaînant, alors que Gratia et Linz ont pu l'utiliser pour la préparation de la peau.

3. — *Conditions spéciales* *tenant à l'injection déchaînante*

Ici, les conditions sont infiniment plus larges. On peut utiliser pour déclencher la réaction 20 heures après l'injection intradermique d'un filtrat microbien doué du pouvoir préparant, soit un filtrat microbien, soit d'autres substances.

a) FILTRATS MICROBIENS. — Ce sont ceux que l'on utilise pour l'injection préparante, et dont nous avons donné la liste plus haut. Mais il faut mettre en évidence l'absence complète de spécificité de la réaction hémorragique. On peut injecter pour la préparante un filtrat de méningocoques, et pour la déchaînante, soit un filtrat de méningocoques, soit un filtrat de colibacilles, soit un filtrat d'Eberth et obtenir dans tous les cas des réactions positives. Il faut et il suffit que le produit microbien soit doué du pouvoir déchaînant.

Shwartzman a réalisé l'expérience suivante :

Il prépare un lapin par deux injections intradermiques en deux points différents de la peau de l'abdomen ; l'une de méningocoques, l'autre de bacilles typhiques. Il obtient deux réactions positives en injectant dans les veines du filtrat de colibacilles.

Nous avons obtenu de belles réactions positives en utilisant pour la préparante le colibacille et le bacille de Schottmüller, et pour la déchaînante, du bacille de Gaertner.

b) SUBSTANCES PROTÉIQUES. — Shwartzman a réalisé, là encore, les expériences suivantes :

1° Il prépare des lapins avec des filtrats microbiens actifs.

Le lendemain, dans les veines, il injecte le précipité obtenu en mélangeant un sérum normal avec l'antisérum correspondant (sérum de lapin et sérum de cheval antilapin). Il obtient des réactions positives. En injectant soit le sérum, soit l'antisérum correspondant, à des lapins préparés, il n'observe pas de réaction.

2° Shwartzman sensibilise des lapins à des protéines animales : ovalbumine, sérum, par voie intraveineuse (une à deux injections) ; au bout de 8 jours, après avoir constaté que des lapins témoins ne donnent pas le phénomène d'Arthus, il prépare les autres par injection intradermique d'un filtrat microbien. Vingt-quatre heures après, il injecte la protéine animale sensibilisante. La réaction hémorragique apparaît.

La protéine injectée à un animal neuf préparé vingt-quatre heures plus tôt au même filtrat microbien, ne donne rien.

La réaction est spécifique, en ce sens que seule la protéine sensibilisante fait apparaître la réaction chez l'animal sensibilisé et préparé.

Shwartzman obtient également une réaction après *sensibilisation passive* de l'animal.

Il utilise pour cela un sérum et l'antisérum correspondant. L'animal étant préparé par une injection intradermique de filtrat microbien, il obtiendra une réaction positive quand l'injection d'antisérum sera faite plus d'une demi-heure et moins de 48 heures avant l'injection de sérum normal.

La réaction est négative s'il injecte l'un des deux sérums seulement ou s'il répète l'injection de l'un ou de l'autre.

c) AGAR-AGAR. — Sickles, puis Shwartzman ont pu utiliser l'agar-agar comme substance déchainante ; mais ils ont échoué avec les substances colloïdes, les peptones, le charbon, les infusions de plantes, la gélatine, le galactose.

Nous avons essayé de reproduire le phénomène avec de l'agar-agar et tout comme Sickles et Shwartzman, nous avons obtenu une réaction hémorragique.

d) INJECTION DE PROTÉIQUES SELON UNE TECHNIQUE SPÉCIALE. — De plus, certaines expériences récentes de Shwartzman, tout en paraissant se rapporter à la réaction que nous étudions, en montrent la complexité :

Il sensibilise un lapin au sérum de cheval normal, par une injection intraveineuse ; une semaine après, il prépare la peau à l'aide d'un filtrat actif dans trois zones différentes. 24 heures après, il injecte dans les trois zones de la peau préparée, du sérum de cheval normal. Une nécrose hémorragique se produit, analogue à celle antérieurement décrite avec les mêmes lésions histologiques. La peau doit être préparée selon les règles prescrites : une injection intradermique de sérum, d'histamine ou de filtrat de streptocoques viridens dépourvu du pouvoir préparant, ne donne rien. Un intervalle libre de moins de 6 heures entre les deux injections est insuffisant.

Une injection au niveau de la peau préparée, du mélange sérum normal, antisérum correspondant ne donne rien sur un animal neuf. Par contre, si 24 heures après la préparation de la peau il injecte dans la veine le sérum normal et localement l'antisérum homologue correspondant, il obtient sur l'animal neuf une nécrose hémorragique : la transmission passive serait donc possible.

Cette expérience introduit dans la réaction que nous

étudions un principe nouveau que l'on ne peut pas évaluer et, si nous la rapportons ici, c'est pour montrer quelle est la complexité de la question. A côté de la réaction de Shwartzman proprement dite (injection préparante et injection déchaînante d'un filtrat microbien actif à 24 heures d'intervalle), il est possible d'obtenir dans d'autres conditions des phénomènes d'aspect analogue, dont on ne peut préciser la signification.

IV. — Conclusions générales pour les conditions d'apparition

Des faits précédents se dégagent les notions suivantes .

a) *Le phénomène est presque universel.* — Tous les filtrats microbiens, à peu près, l'ont donné. Ces filtrats microbiens provenant de cultures solides ou liquides, paraissent très distincts des toxines microbiennes actuellement connues. Certains microbes dont on ignore la toxine soluble ou même l'endotoxine, donnent le pouvoir préparant ; par exemple, les pneumocoques. D'autres microbes, doués de la propriété de sécréter une toxine soluble très active, comme le bacille diphtérique, n'ont pas cette propriété. Par conséquent, cette propriété sensibilisante locale correspond à une toxicité d'un caractère nouveau. Cette remarque a déjà été faite par Gratia et Linz qui n'avaient

pu déterminer le phénomène de Shwartzman à partir du bacille diphtérique ou de sa toxine.

b) *Le phénomène n'a aucune spécificité*, l'injection préparante et l'injection déchaînante peuvent être faites avec un matériel tout différent.

c) *Il paraît y avoir une différence fondamentale entre les deux injections.* — La préparante doit obligatoirement être un filtrat microbien. La déchaînante peut être une substance sans rapport aucun avec les microbes, ce qui ne veut pas dire qu'elle en soit distincte chimiquement.

d) *Les filtrats actifs peuvent être obtenus aussi bien à partir des cultures en bouillon que des émulsions de cultures solides.*

CHAPITRE III

Variations du phénomène

Les variations sont constituées par des essais de neutralisation du principe actif renfermé dans les substances employées ; on peut essayer cette neutralisation de deux manières :

Soit en agissant sur la substance employée, soit en agissant sur l'animal.

I. — Essai de neutralisation du phénomène par action sur la substance

A. — *Actions physiques ou chimiques*

Les différents filtrats qui donnent le phénomène de façon indiscutable, comme les filtrats de culture de méningocoques, de colibacilles, de bacilles typhiques, de bacilles de Salmon, de bacilles de Gaertner, etc., ne le donnent plus quand on les soumet à certaines influences.

1° *Action du chauffage.* — Alors que Shwartzman avait montré que les principes actifs étaient thermostables et résistaient à 100°, Klein, en traitant par la chaleur les filtrats de méningocoques, arrive à des conclusions différentes : pour lui, la chaleur diminuerait le pouvoir préparant. Nos expériences nous ont permis de constater qu'un chauffage à 80° pendant quelques minutes, suffit à inactiver un filtrat actif de culture de méningocoques.

2° *Action du froid.* — Nous avons étudié en outre l'action du froid. Pour cela, après avoir filtré une culture de bacilles de Gaertner, nous l'avons laissée à la glacière deux jours. Nous avons alors essayé de déterminer la réaction à partir de ce filtrat en même temps qu'on étudiait sur un animal témoin les effets d'un filtrat extemporané. Le résultat des expériences a été très net : le froid inactive la toxine.

3° *Ancienneté des cultures.* — Nous avons constaté que des cultures de méningocoques, de bacilles de Salmon ou de Gaertner, après plus de six mois d'étuve, perdaient la propriété de donner la réaction, alors que les filtrats des mêmes souches en cultures de 8 jours, la conservaient.

4° *Toxicité primaire.* — Certains auteurs, Shwartzman en particulier, ont soutenu qu'il y avait un rapport entre la toxicité primaire de la substance étudiée et l'intensité de la réaction obtenue. Dans certaines de nos expériences, nous avons pu trouver entre ces deux propriétés, sinon un rapport, du moins une variation parallèle. Par contre, dans d'autres, ce fait ne s'est pas confirmé ; ainsi des filtrats de culture de mé-

ningococoques presque dénués de toute toxicité, donnaient quand même de très belles réactions. On trouve là une confirmation de ce que nous avançons plus haut, l'indépendance de ces filtrats actifs d'avec les toxines connues.

5° *Action des agents chimiques.* — Les antiseptiques surtout, et en particulier le formol, ont retenu notre attention. Mais alors que Klein ne constatait, après addition de formol à la substance, qu'une diminution du pouvoir préparant, nous avons obtenu une inactivation presque instantanée.

6° *Floculation des toxines par le procédé habituel de l'abaissement du pH.* En réalisant par l'acide acétique la précipitation à pH 4,7, en reprenant ensuite en eau physiologique le culot de centrifugation et en le dissolvant à pH 7,5 par la soude, nous avons vu que le produit était inactivé. Ainsi la précipitation à pH 4,7 inactive la substance.

Tous ces résultats expérimentaux ont été vérifiés chacun à plusieurs reprises et sur les différents microbes: méningococoques et bacilles de Gaertner en particulier ; les résultats ont été concordants. Rappelons que Gratia et Linz avaient constaté que les facteurs actifs n'étaient pas dialysables. Nous n'avons pas repris ces expériences.

En résumé, le phénomène de Shwartzman paraît lié à l'état de fraîcheur et à l'intégrité du produit d'origine microbienne. Toute action physique ou chimique est susceptible, semble-t-il, d'altérer ses propriétés

réactionnelles. Mais à ce sujet, une question se pose : La cause modificatrice agit-elle sur la propriété préparante ou sur la propriété déchaînante ? Klein avait obtenu à ce propos des résultats assez particuliers. Nous avons étudié ce point en réalisant des expériences d'après le schéma suivant :

Nous prenons deux lapins, A et B ; à tous les deux nous faisons sur le flanc droit une injection préparante de filtrat normal, et sur le flanc gauche une injection préparante de filtrat modifié (chauffé, glacé, formolé, précipité, etc.). Le lendemain, nous faisons à l'un de ces lapins (A, par exemple), une injection déchaînante de filtrat normal et à l'autre (B), une injection déchaînante du filtrat modifié correspondant à celui utilisé **pour l'injection préparante**. Nous lisons les résultats le lendemain et nous constatons que, seule donne un résultat positif, l'injection préparante de toxine normale sur le lapin A. De là, on peut conclure, d'une part, que le pouvoir préparant du filtrat a été inactivé, puisque sur le lapin A l'injection intradermique du filtrat modifié n'a donné aucun résultat ; d'autre part, que son pouvoir déchaînant a été inactivé aussi, puisque les deux réactions du lapin B ont été négatives.

Ainsi, ce point étant acquis, on voit en se reportant à ce qui a été dit plus haut, que le phénomène de Schwartzman présente une contradiction au moins apparente. En effet, nous avons vu en premier lieu que propriété préparante et propriété déchaînante sont deux choses distinctes, puisque la première doit obligatoirement être un produit microbien, tandis que la seconde peut être un produit non microbien. Mais en second

lieu, nous avons vu (et nous le vérifierons plus loin pour l'action des sérums), que les deux propriétés (préparante et déchaînante) sont soumises à la même inactivation sous l'influence d'agents physiques ou chimiques. Nous tenons à mettre ce point en évidence, car il donne au phénomène de Shwartzman une singulière complexité et son interprétation ne pourra être tentée qu'à l'aide d'expériences complémentaires.

B. — *Action biologique*

Ce chapitre est d'un intérêt extrême, car c'est sur lui qu'a été basée la plus nette des applications pratiques du phénomène de Shwartzman : le *titrage des sérums*. Shwartzman a réalisé une étude approfondie de la question et ce sont ses résultats que nous rapporterons ici.

Le fait général autour duquel toutes ses recherches ont gravité est le suivant :

Il est possible, au moyen de certains sérums, de neutraliser les propriétés tant préparantes que déchaînantes des filtrats.

Divers points ont été précisés, tenant à la nature et à la préparation de ces sérums neutralisants :

a) Un sérum normal d'animal, ou bien un sérum non spécifique ne produit aucune neutralisation. Par contre, la neutralisation est facilement réalisée avec le sérum spécifique et la capacité neutralisante du sérum s'accroît au fur et à mesure que l'on réalise l'immunisation de l'animal qui fournira le sérum.

b) Il y a dissociation entre le pouvoir neutralisant du sérum et ses aptitudes à protéger l'animal de la mort. Un sérum peut être faiblement neutralisant, mais protéger efficacement l'animal contre l'injection d'une dose mortelle de filtrat.

c) Il y a un rapport proportionnel entre la quantité de sérum employée, la quantité de filtrat employée, et l'intensité du phénomène. Si une quantité donnée de sérum neutralisant inactive une quantité donnée de filtrat, une quantité double de sérum inactivera une quantité double de filtrat. Ces notions ont permis à Shwartzman de proposer une méthode de titrage des sérums antiméningococciques. Il cherche la plus petite quantité réagissante de filtrat donnant dans la majorité des cas une réaction positive. Il la prend pour unité, puis il détermine combien d'unités réagissantes sont neutralisées par une quantité de sérum donnée, ce qui lui permet un titrage.

d) A côté de ce pouvoir spécifique de neutralisation, il existerait dans *certain*s sérums d'animaux en voie d'immunisation, un « *pouvoir auxiliaire non spécifique* » renforçant le pouvoir neutralisant des sérums spécifiques, mais dépourvu lui-même de tout pouvoir neutralisant. Cette propriété envisagée par Shwartzman, serait, d'après lui, distincte de l'alexine.

e) Cette neutralisation est en réalité non pas une destruction, mais une inhibition, car il est possible de réactiver le filtrat neutralisé par un sérum spécifique au moyen d'un sérum normal. La simple addition de sérum normal dans les proportions voulues au mélange inactif « filtrat + sérum neutralisant »,

redonne à ce mélange le pouvoir réagissant. La réactivation peut aussi être réalisée par injection intra-veineuse du sérum normal. Ce facteur de réactivation n'a aucun rapport avec le complément, il est thermolabile et il est détruit par le chauffage à 56° pendant 5 minutes, à 50° pendant 25 minutes, et à 37° pendant 4 heures.

f) Shwartzman démontre en outre qu'il est possible d'augmenter la propriété neutralisante d'un sérum par chauffage à 37° pendant 4 heures.

Ainsi, ce fait de la neutralisation est un des plus importants de l'étude de la réaction de Shwartzman. Tous les faits précédemment énumérés se vérifieraient dans la majorité des cas, mais, comme le constate Shwartzman lui-même, on ne peut pas donner de lois absolues, toutes souffrent des exceptions. Ce phénomène par action sur la substance nous paraît assez complexe et nous n'avons pas encore pu tirer de nos recherches des données assez précises pour qu'il soit possible de les rapporter ici.

II. — Essai d'immunisation active ou passive de l'animal contre le phénomène de Shwartzman

Un des points essentiels du phénomène de Shwartzman est qu'une réaction positive ne « vaccine » pas contre une réaction ultérieure. Klein, au contraire, prétend que les réactions itératives s'intensifient, une

première réaction négative est suivie d'une forte réaction positive à un essai ultérieur. Il y a là une opposition assez nette avec les phénomènes d'anaphylaxie. Pourtant, une protection active contre la réaction serait obtenue de la façon suivante : Burnet, en pratiquant une injection intradermique simple, puis quelques jours après, une seconde injection intradermique du même produit et au même point, suivie le lendemain d'une injection déchaînante, empêche la réaction de se produire. Il s'est créé un état de désensibilisation locale.

Shwartzmann montre que, si on fait une injection préparante de filtrat actif, et, le lendemain, avant une déchaînante de bacilles typhiques, une injection intraveineuse de sérum antityphique, la réaction est négative. L'injection de sérum doit être pratiquée dans la demi-heure qui précède l'injection déchaînante. Si l'on injecte le filtrat avant le sérum neutralisant, la réaction est aussi négative, à condition toutefois que l'intervalle des deux injections soit de moins de vingt minutes. Au delà, la réaction hémorragique se produit.

Shwartzman rapproche cette expérience de celle réalisée en mélangeant filtrat et sérum neutralisant spécifique avant l'injection ; dans un cas, la neutralisation étant obtenue « in vivo », dans l'autre « in vitro ».

En réalité, ces phénomènes de protection active nous ont paru dans nos expériences assez complexes. Au cours de nos expériences, nous avons pu constater qu'une simple injection intraveineuse créait souvent

À elle seule chez l'animal un état réfractaire au phénomène de Shwartzman. Par contre, nous avons pu obtenir des réactions itératives, mais dans des circonstances spéciales. Le facteur temps nous a paru jouer un grand rôle.

En effet, si on réalise sur un lapin un phénomène de Shwartzman positif, tant que la réaction se développe, une deuxième tentative réussira, quel que soit le matériel adopté ; mais un intervalle de 15 jours entre les deux réactions entraîne l'échec de la seconde. Gratia et Linz auraient pu obtenir des phénomènes de Shwartzman en série, ce qui est en contradiction avec nos propres résultats.

Shwartzman, Gratia et Linz, Sickles ont étudié la réaction après blocage du tissu réticulo-endothélial par l'encre de Chine. Ils n'ont obtenu aucune modification.

Gratia et Linz ont étudié les modifications que pouvait apporter au phénomène un choc anaphylactique. Ils ont constaté que si un phénomène de Shwartzman positif préservait le lapin d'un choc anaphylactique grave, par contre, un choc anaphylactique n'avait aucune influence sur la marche du processus hémorragique. Il obéit aux mêmes règles, que l'animal soit neuf, ou vienne de subir un choc, sérique par exemple.

Ainsi la neutralisation du phénomène est réalisable, soit par action sur la substance, soit par action sur l'animal. Elle porte aussi bien sur la propriété préparante que sur la propriété déchaînante du matériel

utilisé, mais alors que les agents physico-chimiques neutralisent les facteurs agissants et réagissants par destruction, les sérums neutralisants et l'immunisation active et passive de l'animal ne font qu'inhiber ces facteurs. Des artifices comme le chauffage des sérums immunisants ou l'addition de sérum normal rendent aux facteurs déchus une partie, sinon la totalité de leur puissance.

CHAPITRE IV

Analogies et dissemblances entre le phénomène de Shwartzman et les autres phénomènes biologiques connus

Le phénomène de Shwartzman se présente au premier abord comme une réaction de sensibilisation de l'organisme à une substance donnée et il est logique d'essayer de le rapprocher des autres réactions de sensibilisation connues. Cet effort de synthèse se trouve dans tous les travaux publiés sur la question, en particulier dans ceux de Gratia et Linz dont la conclusion tend à incorporer le phénomène de Shwartzman à l'anaphylaxie. Shwartzman, lui, considère le phénomène comme une pure réaction de la combinaison antigène-anticorps.

En fait, les analogies recherchées paraissent assez lointaines et concernent plus, à notre avis, l'apparence des phénomènes que leur nature exacte. En effet, quelles sont les raisons qui poussent les auteurs à ces rapprochements ? Elles sont deux : la première est l'aspect nécrotique de la réaction, avec cette formation éventuelle de l'escarre, la deuxième est que, pour la

produire, deux injections sont nécessaires: l'une sensibilisante, l'autre déchaînant. Hors de cela, pas de raisons valables. Pour nous en convaincre, examinons les différents phénomènes.

Nous placerons la critique sur le terrain biologique et expérimental, c'est-à-dire que nous envisagerons les lésions caractéristiques de ces différents états, et que nous laisserons de côté pour le moment toutes leurs applications pathologiques et autres, en particulier tout ce qui est interprété hors de l'expérience comme étant de l'anaphylaxie ou de l'allergie, et tous ces syndromes que la clinique range par raisonnement d'analogie sous ces vocables.

L'Anaphylaxie. — Ainsi nous nous en tiendrons pour l'anaphylaxie aux réactions observées chez le lapin ou chez le cobaye et connues sous le nom de « *phénomène de Smith* » ou de « *phénomène d'Arthus* ». Sans retenir les modalités occasionnelles qu'ils peuvent revêtir, on voit que ce qui les caractérise au point de vue de la biologie, c'est :

a) Une incubation de longue durée (10 jours au moins, sauf quelques variations). Ce n'est qu'au bout de ce temps que l'injection déchaînant agit.

b) La spécificité de la réaction. Un organisme ne réagit qu'à la substance, définie chimiquement, à laquelle il a été sensibilisé. Cette spécificité est, on le sait, une des bases des phénomènes anaphylactiques.

c) Le grand nombre et la diversité des substances réagissantes : les unes sont d'origine animale, les autres d'origine végétale, les unes sont toxiques, les au-

tres ne le sont pas. Ainsi, l'anaphylaxie paraît être un phénomène très général, mais spécifique.

d) Le fait que l'anaphylaxie avec les substances microbiennes n'existe pas: ce n'est pas là le côté le moins curieux de la question. On voit la réaction d'anaphylaxie apparaître avec des substances non toxiques comme l'ovalbumine, et non pas avec des substances comme une toxine microbienne, dont l'activité biologique est par ailleurs singulièrement grande.

Tels sont les principes des réactions anaphylactiques : incubation longue, spécificité, généralité, inactivité des produits microbiens.

Les choses ne sont pourtant pas en réalité aussi simples, et même, en laissant de côté les interprétations et les phénomènes douteux, il existe néanmoins un certain nombre de faits biologiques nets, précis, qui apportent, pour des cas particuliers, des restrictions à ces lois générales.

— En premier lieu, l'incubation n'est pas fixe : sa durée peut être parfois abaissée notablement : de 10 jours à 6 jours, et même à 4 jours, mais pas au-dessous.

— En second lieu, la spécificité n'est pas absolue : tel colloïde réagit sur tel autre, voisin, mais distinct par sa structure.

— En troisième lieu, la généralité du phénomène ne dépasse pourtant pas le cadre de l'état colloïdal.

— Enfin, certaines réactions observées avec la tuberculine (phénomène de Koch) ont été retenues comme appartenant à l'anaphylaxie.

Il n'en reste pas moins, ces choses étant dites, que, en gros, les principes énoncés plus haut restent valables pour déterminer biologiquement l'anaphylaxie.

L'allergie. — On sait quelle est la vogue actuelle de ce mot, et à quels abus de langage conduit le souci constant d'interprétation que la clinique éveille chez le médecin... Nous nous en tiendrons, là encore, aux phénomènes expérimentaux, c'est-à-dire au (*phénomène de von Pirquet*). On sait que les grands caractères de la réaction allergique sont :

a) Sa précocité. — Dans la réaction de von Pirquet, la réaction allergique est en avance de plusieurs jours sur la réaction vaccinale commune.

b) Sa marche accélérée. — Dans le même phénomène, la durée de la réaction est éphémère.

c) Le fait que la sensibilisation est générale et la réaction locale, au point où se fait l'injection déchaînante.

d) Sa spécificité qui est étroite — application au diagnostic.

e) Le fait que, en général, la réaction locale d'allergie n'est positive que lorsque l'infection correspondante remonte à plusieurs jours auparavant.

On ne saurait, pensons-nous, serrer la question de plus près, car l'allergie est au fond à peu près inconnue. Il semble cependant qu'un certain nombre de faits viennent dérouter toute interprétation. C'est ainsi que les réactions d'allergie s'observent après sensibi-

lisation aux protéines, à certains produits chimiques (arsénobenzol), à une toxine microbienne : la mélitine.

Le phénomène de Sanarelli. — Nous rappellerons que ce phénomène est biologiquement défini par plusieurs caractères :

a) Il est obtenu avec des cultures microbiennes, mais aussi avec le filtrat de ces cultures (Gratia et Linz).

b) Il est produit par deux inoculations à 24 heures de distance de ces produits injectés dans les veines.

c) Il n'a aucune spécificité, l'organisme sensibilisé avec le vibron cholérique réagit au proteus.

d) Il est constitué par une lésion hémorragique de l'intestin.

Des trois phénomènes précédents, rapprochons les caractères de la réaction de Shwartzman.

1° Elle s'oppose à l'ANAPHYLAXIE :

— par sa courte durée d'incubation (de 6 à 48 h.);

— par son absence de spécificité ;

— par le fait qu'elle nécessite, au moins pour l'une des injections, l'emploi d'un produit microbien ;

Elle ne s'en rapproche guère que par certains phénomènes généraux sur lesquels Gratia et Linz ont insisté :

— hypertension artérielle, thrombogénie, leucopénie ;

— espèces animales réfractaires ;

— désensibilisation au choc sérique par le phénomène de Shwartzman ;

— caractère hémorragique du phénomène d'Arthus obtenu par répétition des injections.

2° Elle s'oppose à l'ALLERGIE :

— par son caractère hémorragique ;

— par son absence de spécificité ;

— par ce fait qu'elle se produit lors de manœuvres inverses : sensibilisation locale, produit déchaînant à action générale ;

— par la rapidité avec laquelle l'organisme sensibilisé réalise sa capacité de réaction.

Elle ne s'en *rapproche* par aucun caractère fondamental.

3° Elle s'oppose au PHÉNOMÈNE DE SANARELLI par sa localisation au derme. Mais en fait, rien n'oppose absolument les deux phénomènes, car les variations de l'un et de l'autre les font coïncider souvent. De sorte qu'en réalité, ils se *rapprochent* sur de nombreux points :

— Ils sont obtenus l'un et l'autre avec des produits microbiens ;

— Ils ont la même durée d'incubation, la même absence de spécificité ;

— Les lésions ont le même caractère hémorragique.

— Enfin, le phénomène de Shwartzmann peut être obtenu dans les viscères aussi facilement qu'il l'est dans les téguments.

De sorte que cette mise en parallèle des phénomènes biologiques de sensibilisation conduit à admettre, en s'affranchissant de la tendance naturelle qui pousse à toujours interpréter, trois groupes de faits :

Les phénomènes *anaphylactiques*, les phénomènes *allergiques*, les phénomènes *de Sanarelli et de Shwartzman*.

Il semble que ces deux derniers puissent être considérés comme des réactions du même groupe biologique, sinon comme une réaction identique en des points différents. Mais rien ne permet de dire que l'un et l'autre doivent être étiquetés phénomène d'anaphylaxie ou phénomène d'allergie.

A s'en tenir aux expériences simples, claires, grossières peut-on dire, mais significatives, les oppositions entre anaphylaxie, allergie, réaction de Shwartzman sont trop profondes pour qu'on puisse réduire à deux ce groupe de trois en incorporant l'une à une autre, et nous pensons que cette synthèse serait aujourd'hui trop précocce. D'innombrables expériences pourtant ont été faites, certaines très complexes, d'autres très élégantes, mais hormis celles très simples que nous évoquons plus haut, aucune ne paraît apporter cette conclusion inattaquable qui fait dire d'une expérience qu'elle est cruciale. Pour cette raison, nous pensons que, jusqu'à nouvel ordre, le phénomène de Shwartzman se présente comme une entité biologique autonome, qui pourra peut-être un jour se concevoir comme une réaction anaphylactique ou allergique, mais doit actuellement en être séparé.

CHAPITRE V

Applications pratiques éventuelles du phénomène de Schwartzman

Bien que la nature du phénomène de Schwartzman soit inconnue, on ne peut pas manquer, lorsqu'on l'a observé, de rapprocher sa lésion de certains phénomènes pathologiques, en particulier des purpuras infectieux. On connaît les idées pathogéniques et les théories invoquées pour la genèse de ces lésions. On parle en général d'embolies microbiennes, mais ces embolies sont-elles bien suffisantes pour provoquer le purpura ? Ne peut-on concevoir un mécanisme plus complexe qui ferait réagir sur une sensibilisation locale des téguments et des viscères par des toxines ou des microbes, un afflux sanguin véhiculant soit des microbes d'une seconde poussée septicémique, soit une toxine.

A ce propos nous rappellerons les belles lésions purpuriques obtenues par Gratia et Linz surtout sur l'oreille du lapin et qui donnent assez exactement l'image de ces pétéchies que l'on voit chez l'homme.

Ce rapprochement entre les phénomènes biologiques et des lésions cliniques n'est qu'une hypothèse, mais doit semble-t-il être fait.

Enfin, hors ces applications cliniques, il en est d'autres, purement biologiques, qui ont été indiquées par Shwartzman lui-même. Cet auteur, à la suite de ses expériences de neutralisation du phénomène a pensé qu'il était possible de titrer les sérums, en particulier les sérums méningococciques. Il détermine la quantité d'unités réagissantes que neutralise une quantité de sérum donnée. Cette unité réagissante est obtenue de la façon suivante : il cherche la plus petite quantité de filtrat susceptible de déclencher la réaction, et la plus petite quantité de filtrat qui déclenche régulièrement la réaction. L'unité déclenchante est comprise dans les limites fixées par ces deux réactions.

Cette méthode n'a d'ailleurs pas de valeur formelle, car les causes d'erreur sont nombreuses. Le pouvoir réactivant du sérum normal en est une ; cette propriété particulière du sérum normal découverte par Shwartzman l'a amené à critiquer la pratique des transfusions de sang au cours des maladies infectieuses. Mais il semble bien qu'avant de condamner cette indication des transfusions sanguines, il faille apporter la preuve certaine de ses dangers.

D'autre part en se basant toujours sur cette propriété de réactivation du sérum normal, propriété qui disparaît après 4 heures de chauffage à 37° , Shwartzman a proposé le chauffage systématique des sérums thérapeutiques qui verraient ainsi leur pouvoir neutralisant s'accroître. Mais là encore il faut attendre la confirmation d'une donnée, qui si elle était vérifiée, serait certes importante.

En résumé, des applications pratiques du phénomène de Shwartzman ne peuvent pour le moment être envisagées. Mais en partant du caractère hémorragique de la réaction et des lésions purpuriques obtenues par Gratia et Linz, au niveau des oreilles du lapin, on peut tenter d'expliquer par elle les purpuras infectieux, dont la pathogénie est encore imparfaitement connue.

Conclusions

Nous avons cherché à grouper les différentes données aujourd'hui acquises sur le phénomène de Shwartzman. Nous les avons confrontées avec des faits provenant de notre expérimentation personnelle. De tout ceci on peut conclure :

I. — Le phénomène de Shwartzman est une réaction très apparente, facilement réalisable, se traduisant par un état hémorragique localisé au niveau d'une injection intradermique de culture microbienne filtrée. Il apparaît après l'injection seconde intraveineuse d'un filtrat microbien.

II. — Le lapin est l'animal de choix pour son étude, le cobaye ne permet pas une expérimentation aussi satisfaisante : rat blanc et souris sont réfractaires.

III. — Dans certaines expériences, non seulement la peau a été le siège de la réaction, mais aussi le rein, les poumons, le testicule ont pu présenter une altération hémorragique lorsque l'injection préparante était faite dans ces organes.

IV. — Les injections préparantes permettant la sensibilisation locale doivent être exclusivement des

filtrats microbiens appartenant aux espèces bactériennes suivantes, classées par ordre de leur activité : le méningocoque, le colibacille, le bacille typhique, le bacille de Salmon, le bacille de Gaertner, le vibrion cholérique, le bacille dysentérique, le gonocoque, la pulpe vaccinale, le bacillus anthracis, le streptocoque hémolytique, le bacillus Pneumocentes, le bacillus Pertussis, le bacille de Preitz-Nocard, le bacille de Bordet-Gengou, le bacille tuberculeux.

Par contre ne donnent rien le streptocoque viridens, la toxine et l'anatoxine diphtérique, la tuberculine, le treponema pallidum, les mycolysats de vibrion cholérique.

V. — L'injection déchaînante ne réalise l'hémorragie locale que lorsqu'elle est faite sept heures au moins après la première.

VI. — Cette injection doit être intraveineuse, mais elle peut être effectuée non seulement avec des filtrats microbiens provenant des bactéries et doués du pouvoir préparant, mais aussi avec de l'agar-agar, des complexes antigènes-anticorps et, entre autres, le précipité obtenu en faisant agir sur un sérum son antisérum spécifique.

VII. — Le pouvoir préparant ou déchaînant des filtrats microbiens est altéré par le chauffage, la réfrigération, le vieillissement. Il n'est pas dialysable, il peut être neutralisé par les sérums spécifiques antibactériens. Il n'est pas prouvé encore que l'on puisse

immuniser l'animal contre la réceptivité de cette réaction.

VIII. — Le phénomène de Shwartzman quoique apparenté au phénomène de Sanarelli, à l'allergie vaccinale ou tuberculinique et à l'anaphylaxie, doit être séparé d'eux pour une étude analytique.

IX. — Les purpuras observés en clinique, notamment les purpuras méningococciques paraissent pouvoir être interprétés comme des manifestations d'un phénomène de Shwartzman chez l'homme.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	A. ROCHAIX.
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 20 Février 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- APPELMANS et VASSILIADES. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, to 107, p. 1597 : Le phén. de Shwartzman au niveau de la muqueuse gastrique et du péritoine.
- BIELING. — *Zent Bakt*, 1 Abt Orig, 1931, to 122, p. 104.
- BIER (O.-G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, to 112, p. 407 : Influence des extraits testiculaires sur le phén. de Shw.
- BORDET (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, to 106, p. 1251 : Contribution à l'étude de l'allergie non spécifique.
- 1933, to 114, p. 574 : Mécanisme du phénomène de Shw. Phén. de Shw. ét. allergie.
- BURNET. — *Journ. of Path. and Bact.*, 1931, to 34, p. 45 : Shwartzman's phenomenon of local skin reactivity to bacterial products.
- COPE and HOWELL. — *Journ. of Inf. Dis*, 1931, to 48, p. 570 : Local skin reactivity to filtrates of pneumococcus.
- DEBONERA, TZORTSAKIS et FALCHETTI. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, to 109, p. 24 : Inflammation et phén. de Shwartzman.
- ECKER E. E. and WELCH. H. — *Journ. of Exp. Med.*, 1930, to 51, p. 409 : Cutaneous reactions with cultures filtrates of colon typhoid-type.
- FRISCH I. A. — *Arch. Int. Med.*, 1930, to 46, p. 410 : Demonstration of local Immunity of peritoneum by means of Shwartzman's phenomenon.
- GRATIA et L'NZ. — *C. R. Soc. Biol.* :
1931, to 106, p. 1290 : Notes préliminaires sur le phénomène de Shw.
1931, to 106, p. 1293 : Phénomène de Shw. et toxicité primaire.

1931, to 107, p. 234 : La transmission passive du phénomène de Shw.

1931, to 107, p. 236 : Phénomène de Shw. et anaphylaxie.

1931, to 107, p. 902 : Nouvelles recherches sur les relations du phénomène de Shw. et l'anaphylaxie.

1931, to 107, p. 1580 : Du temps minimum nécessaire à la préparation de la peau du phén. de Shw.

1931, to 108, p. 238 : Phén. de Shw. et infection vaccinale.

1931, to 108, p. 425 : Les phénomènes de Sanarelli et de Schwartzman dans la neurovaccine et dans la rage.

1931, to 108, p. 427 : Le phén. de Shw. dans le sarcome du cobaye.

1932, to 109, p. 585 : Phén. de Shw. et phén. d'Arthus.

1932, to 111, p. 1080 : Y a-t-il production d'une « Angeiotoxine » au cours du phénomène de Sanarelli Schwartzman.

1933, to 114, p. 927 : La non spécificité de l'allergie hémorragique ou phénomène de Sanarelli-Schwartzman.

— *Annales de l'Institut Pasteur*,

1932, to 49, p. 131 : Les phén. de Sanarelli et de Schwartzman ou l'allergie hémorragique.

1933, to 50, p. 89 : L'allergie hémorragique : relation entée le phén. de Shw. et le phén. d'Arthus.

HANGER F. M. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1928, to 25, p. 777 : Effect of intraveinuous bacterial filtrates on skin tests and local infection.

KLEIN H. M. — *Jour. of Exp. Med.*, 1932, to 56, p. 587 : Studies on Schwartzman's phenomenon detoxification of Meningococcus culture filtrates.

— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931, t. 29, p. 195 : On local inhibition of Schwartzman phenomenon.

NASTA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, to 109, p. 1307 : Essais de reproduction du phén. de Shw. avec la tuberculine.

PABST and BRANHAM. — *Pub. Health. Rep.*, 1933, to 48, p. 639 :
Shwartzman's phenomenon : factors complicating its
use in testing of serum.

PLAUT. — *Klin. Wochenschrift*, 1932, to 11, p. 1586 : Über
die Auslösung des Shwartzmanschen phänomens mit
Pallidakulturen.

SHWARTZMAN G. — *Acta pædiatrica*, 1930, t. 11, p. 609 : New
method for titration and preparation of therapeutic
antimeningococcus sera.

— *C. R. Soc. Biol.*,

1931, to 106, p. 10 : Nouvelle méthode de titrage
des sérums thérapeutiques antiméningococciques.

1931, to 106, p. 94 : Nouvelle méthode de prépa-
ration des sérums thérapeutiques antiméningococciques.

1932, to 111, p. 268 : Une nouvelle propriété du sé-
rum sanguin empêchant la neutralisation des subs-
tances toxiques bactériennes.

— *Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 1929, to. 93,
p. 1965 : Therapeutic antimeningococcus serums, mea-
surement of their neutralizing potency by means of
phenomenon of local skin reactivity.

— *Journ. of Exp. Med.*,

1928, to 48, p. 247 : Studies on bacillus typhosus
toxic substances ; phenomenon of local skin reactivi-
ty to B. typhosus culture filtrate.

1929, to 49, p. 593 : Effect of sera upon factor deter-
mining local skin reactivity to filtrates of bacillus ty-
phosus cultures.

1929, to 50, p. 513 : Effect of sera upon injury pro-
ducing factors of phenomenon of local skin reactivity.

1930, to 51, p. 570 : Concerning specificity and na-
ture of phenomenon of local skin reactivity to various
bacterial filtrates.

1930, to 52, p. 781 : Effect of bacterial variation upon
factors necessary for phenomenon of local skin reactivi-
ty to bacterial filtrates.

1931, to 54, p. 1 : Phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates : passive immunity to reacting factors.

1931, to 54, p. 711 : Antibody auxiliary to serum neutralization of meningococcus reacting factors.

1932, to 55, p. 889 : Spontaneous and acquired active immunity to phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates.

1932, to 56, p. 291 : Further studies on nature of phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates : toxic factors derived from blood serum.

1932, to 56, p. 677 : Phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates : reactivating effect of blood sera upon completely neutralized toxic filtrates.

1932, to 56, p. 687 : Formation of reacting factors in vivo.

1933, to 57, p. 859 : Phenomenon of local skin reactivity in its relation to bacterial hypersensitiveness.

— *Journ. of Immunology,*

1932, to 22, p. 165 : Phenomenon of local skin reactivity to meningococcus : production of neutralizing antibodies in horse.

1932, to 23, p. 429 : Phenomenon of local skin reactivity to pneumococcus.

— *Journal of Inf. Disease,*

1929, to 45, p. 232 : Preparation of meningococcus toxic substances necessary for phenomenon of local skin reactivity.

1929, to 45, p. 283 : Ammonium sulphate precipitation of *B. typhosus* toxic substances in phen. of local skin reactivity.

1931, to 48, p. 183 : Phen. of local skin reactivity to *Streptococcus hemolyticus* *Scarlatinæ*.

1931, to 48, p. 339 : Therapeutic antimeningococcus: their neutralizing potency as measured by phenomenon of local skin reactivity.

- 1932, to 51, p. 552 : Local skin reactivity to bacterial filtrates : variation in neutralizability of meningococcus reacting factors.
- *Klinische Woch. Schrift.*, 1930, p. 1925 et 1974 : Lokale Hautreaktivität für verschiedene bakterielle Kultur filtrate. Ein neues immunologisches Phänomen.
- *Libman Anniversary Volumes*, 1932, to 3, p. 1069 : New category of toxins demonstrated by phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates.
- *Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Medec.*, 1929, to 26, p. 843 : Improved method of preparing *B. typhosus* toxic substances necessary for local skin reactivity.
- 1931, to 29, p. 193 : Phenomenon of local skin reactivity to serum precipitates.
- *Science*, 1932, to 76, p. 127 : New method for demonstration of antigen-antibody combination.
- SHWARTZMAN and MICHAILOWKI. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, to 29, p. 737 : Phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates in treatment of mouse sarcoma.
- SICKLES. — *Journ. of Immunology*, 1931, to 20, p. 169 : Local skin reaction obtained by intravenous injection of Agar following intracutaneous inoculation of meningococcus toxin.
- VEDDER A. — *Nedere tijdschr. v. genesk*, 1933, to 77, p. 2684 : Schwartzman phenomenon.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
<i>Chapitre Premier.</i> — Description du phénomène.....	13
<i>Chapitre II.</i> — Conditions d'apparition du phénomène de Shwartzman	17
I. — Conditions tenant à l'espèce animale.....	17
II. — Conditions tenant à la technique générale.	18
III. — Conditions tenant aux substances em- ployées	21
IV. — Conclusions générales pour les conditions d'apparition	27
<i>Chapitre III.</i> — Variations du phénomène.....	29
I. — Essai de neutralisation du phénomène par action sur la substance.....	29
II. — Essai d'immunisation active ou passive de l'animal contre le phénomène de Shwartzman	35
<i>Chapitre IV.</i> — Analogies et dissemblances entre le phé- nomène de Shwartzman et les autres phénomènes biolo- giques connus	39
<i>Chapitre V.</i> — Applications pratiques éventuelles du phé- nomène de Shwartzman	47
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	55



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



